

学 位 論 文 要 旨

氏 名

細田 桂



論 文 題 目

Preoperative clinical tumor size is a critical prognostic factor in patients with Borrmann type III gastric cancer

(ボールマン3型胃癌患者において、術前に計測された腫瘍径は、重要な予後因子である)

指 導 教 授 承 認 印

渡邊昌彦



Preoperative clinical tumor size is a critical prognostic factor in patients with Borrmann type III gastric cancer (ボールマン3型胃癌患者において、術前に計測された腫瘍径は、重要な予後因子である)

氏名 細田 桂

背景

進行胃癌は、集学的治療の進歩にもかかわらず、予後不良である。特に大型3型胃癌は、予後不良として知られている4型胃癌と同様の生物学的特性を有しているといわれている。

日本における切除可能進行胃癌に対する標準治療は、D2リンパ節郭清をともなった胃切除術とS1による術後補助化学療法である。しかし、D2胃切除を受けた患者は体力低下のために十分な術後補助化学療法を受けられないことが多い。一方、術前補助化学療法を進行胃癌の患者に行うことは予後向上に重要であろう。しかし、日本においては進行胃癌全例に術前補助化学療法を適応することの是非は明かではなく、術前ハイリスク胃癌の選択は胃癌臨床の重要な課題である。

術前ハイリスク胃癌として、肉眼分類による4型胃癌と大型3型胃癌が提唱されている。腫瘍径については、胃癌患者における予後因子であることは以前から報告されてきたが、これらの報告は術後に測定された腫瘍径を使用している。一方、術前に測定された腫瘍径が3型胃癌患者における予後因子であり、術前化学療法の適応患者を選別するために役立つかどうかは明確ではない。この研究の目的は、3型胃癌患者において、術前に測定された腫瘍径が術前補助化学療法を受けべきかどうかを決定するための重要な情報になり得るかを、明確にすることである。

対象と方法

過去に北里大学で切除術を受けた、3型進行胃癌患者350人を対象とした。腫瘍径の閾値を決定するために、全生存期間(OS)に対するログランクプロット解析を行った。すなわち、1mmの間隔で腫瘍の大きさを2値化し、ログランク法を用いてP値および相対リスクを計算し、相対リスクが最高になった時の腫瘍径をカットオフ値とした。OSに対する単変量予後解析にて $P < 0.10$ となった因子を多変量解析に投入し、独立した予後因子を求めた。

結果

腹腔洗浄細胞診(CY),リンパ節転移,腫瘍深達度は,3型胃癌患者において独立した予後因子であった。そのうち,CY1は最も強力な予後不良因子であった。CY1患者の予後は不良であるため,CY0患者の予後解析を行うこととした。CY0患者のうち術前の腫瘍径を計測できたのは135人であった。OSに対する術前に計測された腫瘍径のカットオフ値は5.3cmであった。病理学的リンパ節転移($P=0.007$)および術前に計測された腫瘍径($P=0.018$)が,CY0患者の独立した予後因子であった。術前に計測された腫瘍径が5.3cm未満であった患者の5年OSは,80%であった。一方,術前に計測された腫瘍径が6cm以上であった患者の7年OSは,30%であった。なかでも,術前に計測された腫瘍径が6-7.9cmであった患者の無再発生存期間は,6cm未満であった患者,および8cm以上であった患者に比べて不良であった。

考察

この研究では2つのことが明確になった。第1にCYは3型胃癌患者の最も強い独立した予後因子であったこと,第2にCY0の3型胃癌患者の独立した予後因子として,術前に計測された腫瘍径が挙げられたことである。腫瘍径が8cm以上の3型胃癌患者は再発の高リスク患者であり,術前補助化学療法の対象であると考えられている。この方針に基づいて行われた第III相試験(JCOG0501)は患者集積が完了したが,本試験ではCY1の患者が含まれていた。CYは3型胃癌に対する独立した予後因子の一つであったので,CY0の3型胃癌患者に対する予後不良因子の同定を試みた。そこで術前補助化学療法の適応を決定するために用いられていた8cmとは別に,独自のカットオフ値の設定を試みた。CY0の3型胃癌患者のうち,予後不良患者を同定するためには,8cmのカットオフ値は大きすぎる可能性があった。今回の研究で,CY0で術前腫瘍径8cm以上の3型胃癌患者の予後は予想外に良好であった。術前腫瘍径8cm以上の3型胃癌はCY1になる可能性が高いが,一方でCY0となる場合は比較的良好な予後を示す特殊な生物学的背景を持つ可能性がある。実際,CY1で術前腫瘍径8cm以上の患者の無再発生存期間は,CY0で術前腫瘍径6-7.9cmの患者よりも有意に短かった。

一方,本研究にはいくつかの制限がある。第1に複数のバイアスを含む後ろ向き単一施設研究であること。第2に対象が少なく,十分なフォローアップ期間のない打ち切り症例が含まれること。第3に3型胃癌は境界が不明瞭であるため,上部消化管造影により測定され

た術前の腫瘍径は, 切除標本によって測定された病理学的腫瘍径に比し再現性がやや乏しいことである.

以上より, 術前に計測された腫瘍径は CY0 の 3 型胃癌患者における独立した予後因子であった. 術前に計測された腫瘍径は, CY0 の 3 型胃癌患者が術前補助化学療法を受けべきかどうかを決定するための重要な因子になり得る.